

1. Mendelsche Vererbung, Stammbäume:

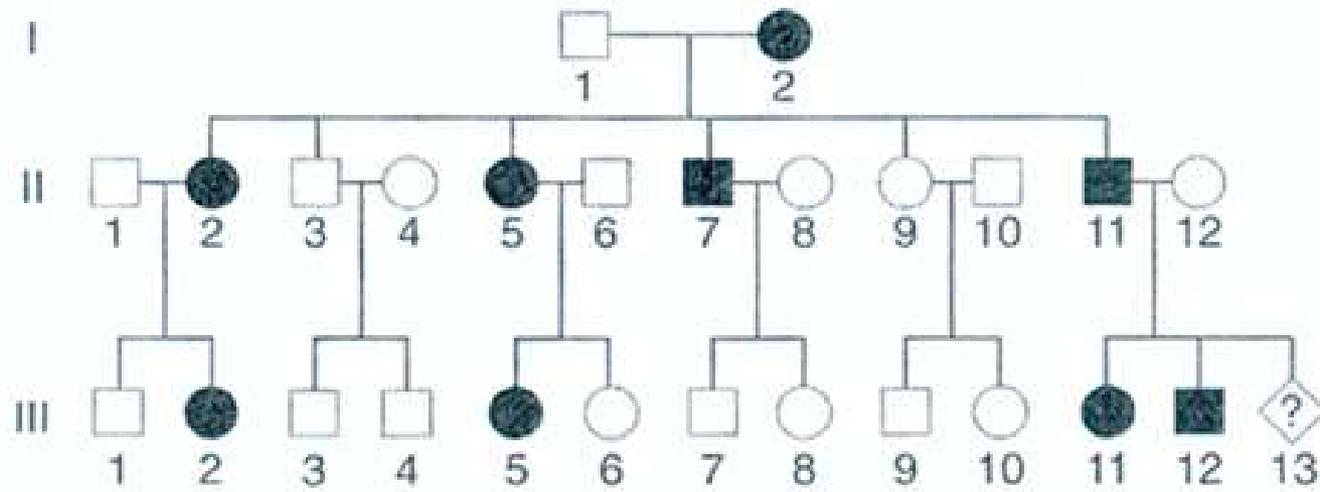
typische Stammbäume

atypische Stammbäume

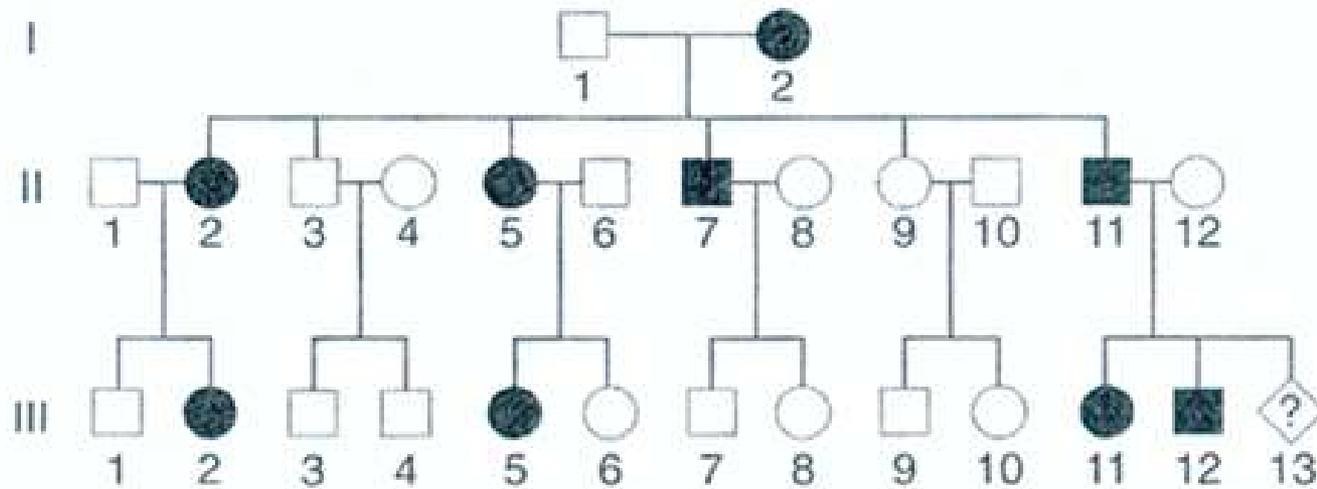
2. Allelische und nicht-allelische Mutationen,
Komplementationstests

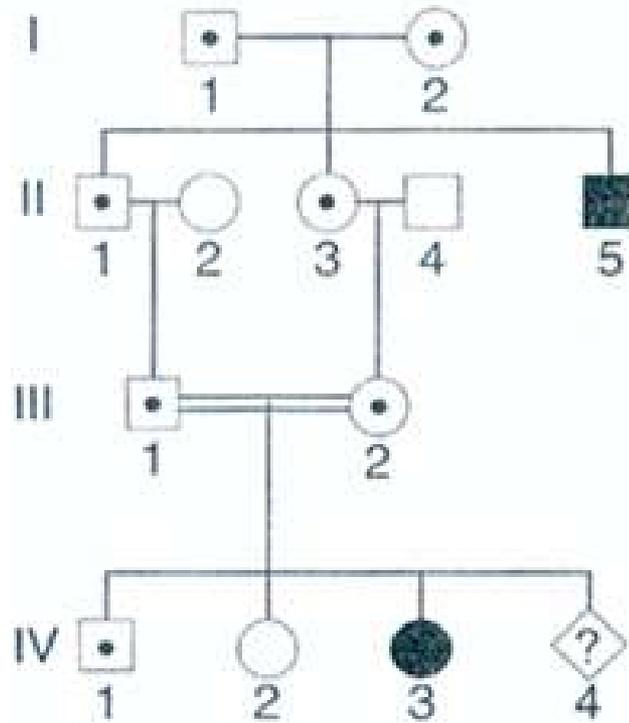
3. Hardy-Weinberg Gleichgewicht

4. Mutation und Selektion, „Random drift“

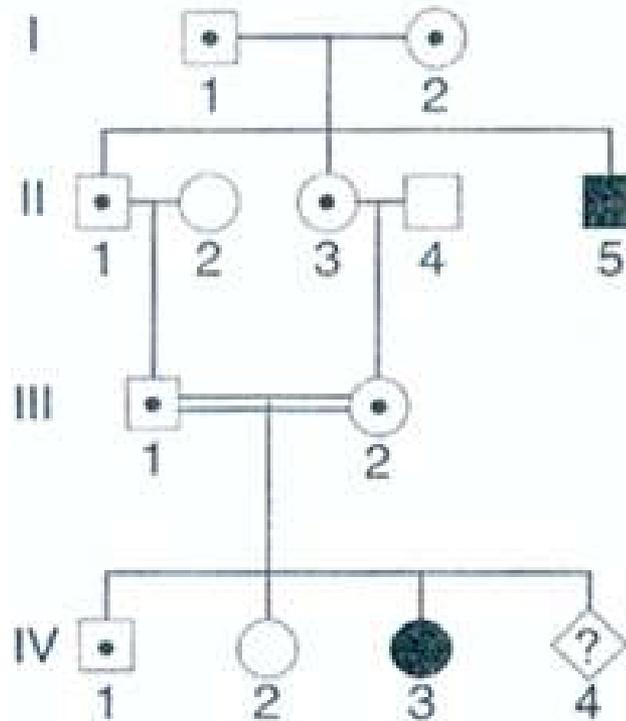


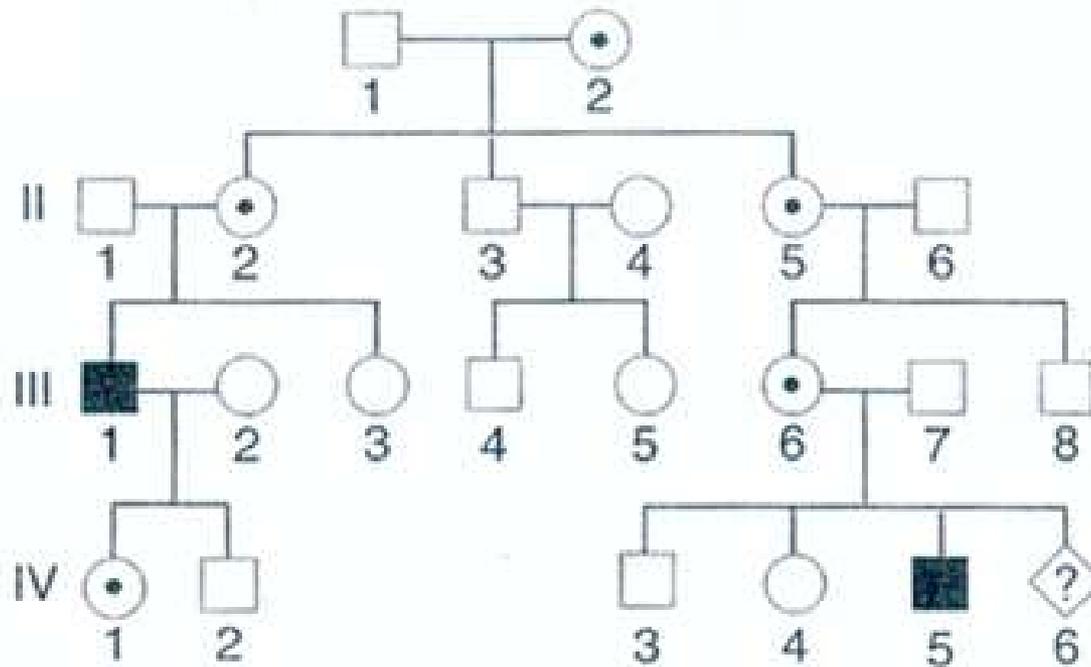
Autosomal-dominante Vererbung



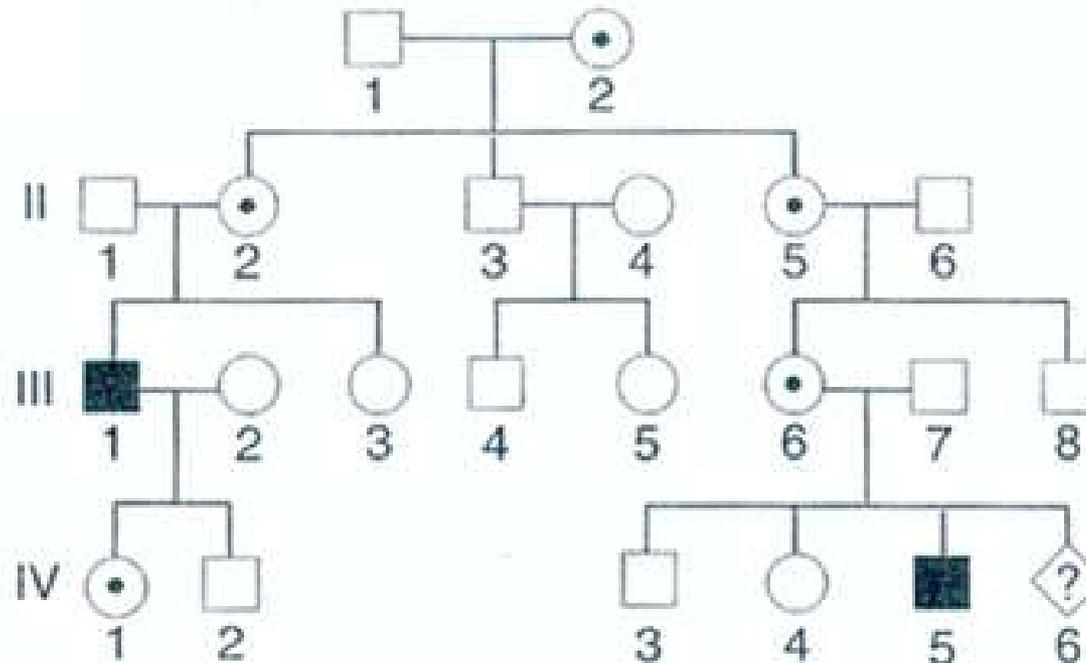


Autosomal-rezessive Vererbung

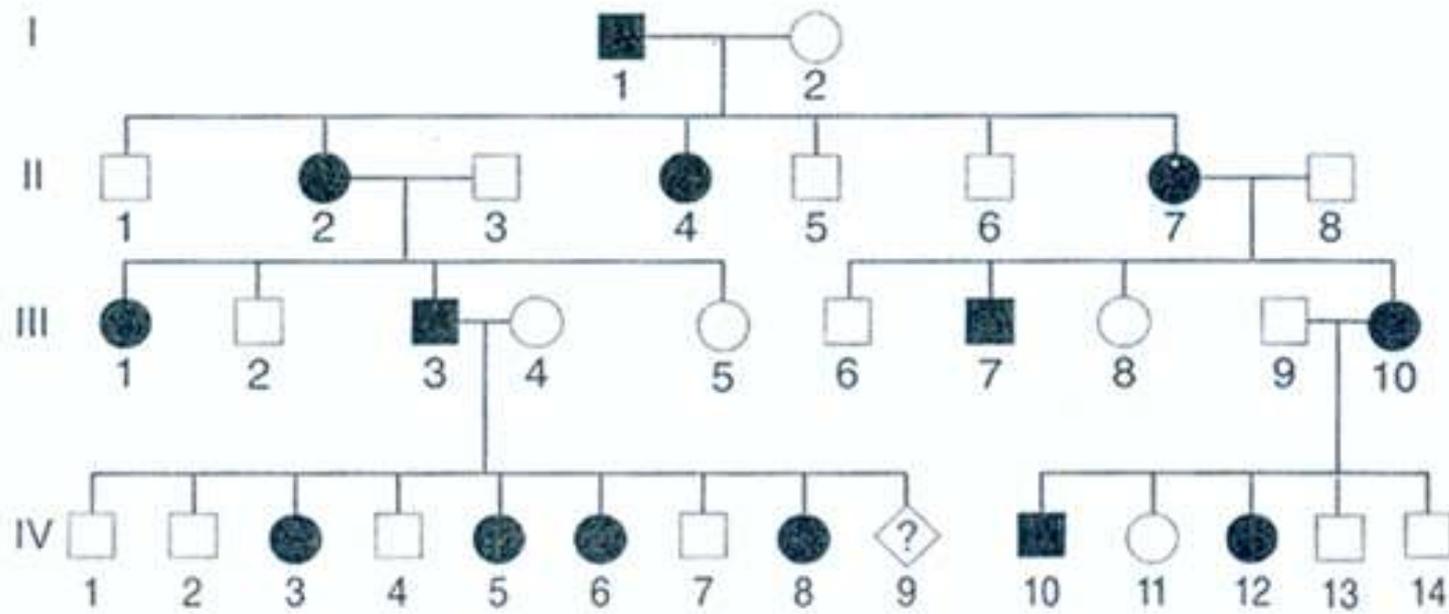




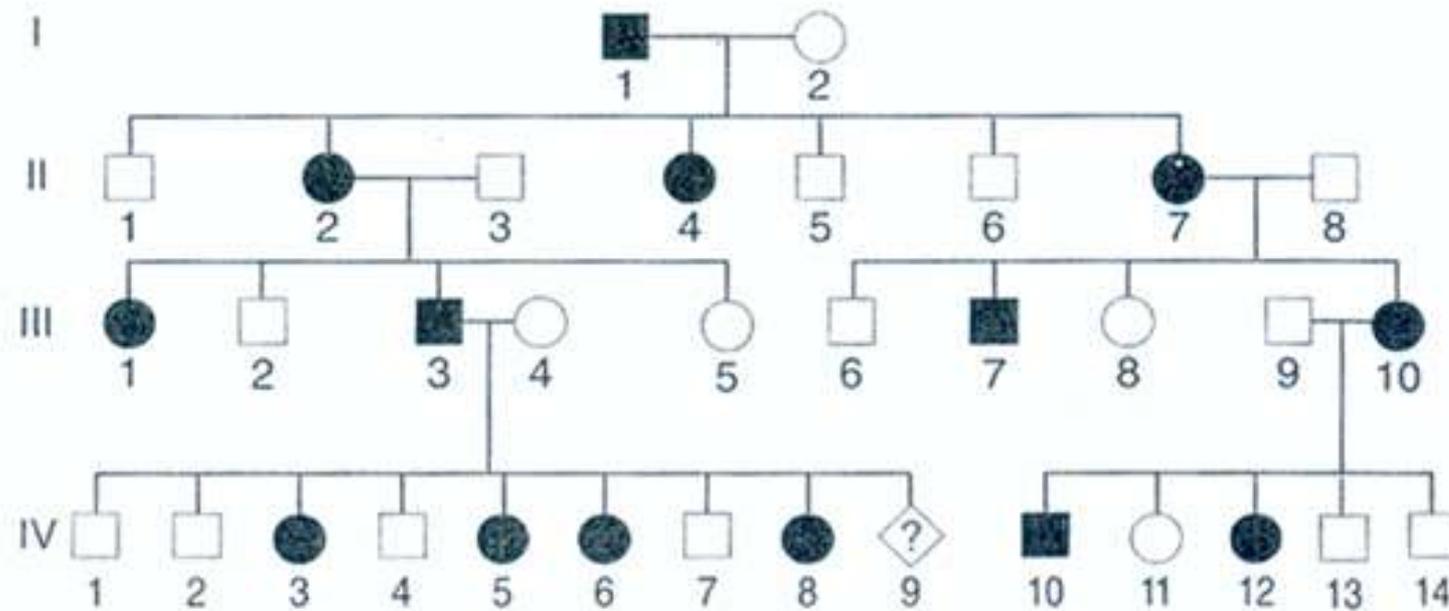
X-chromosomal-rezessive Vererbung

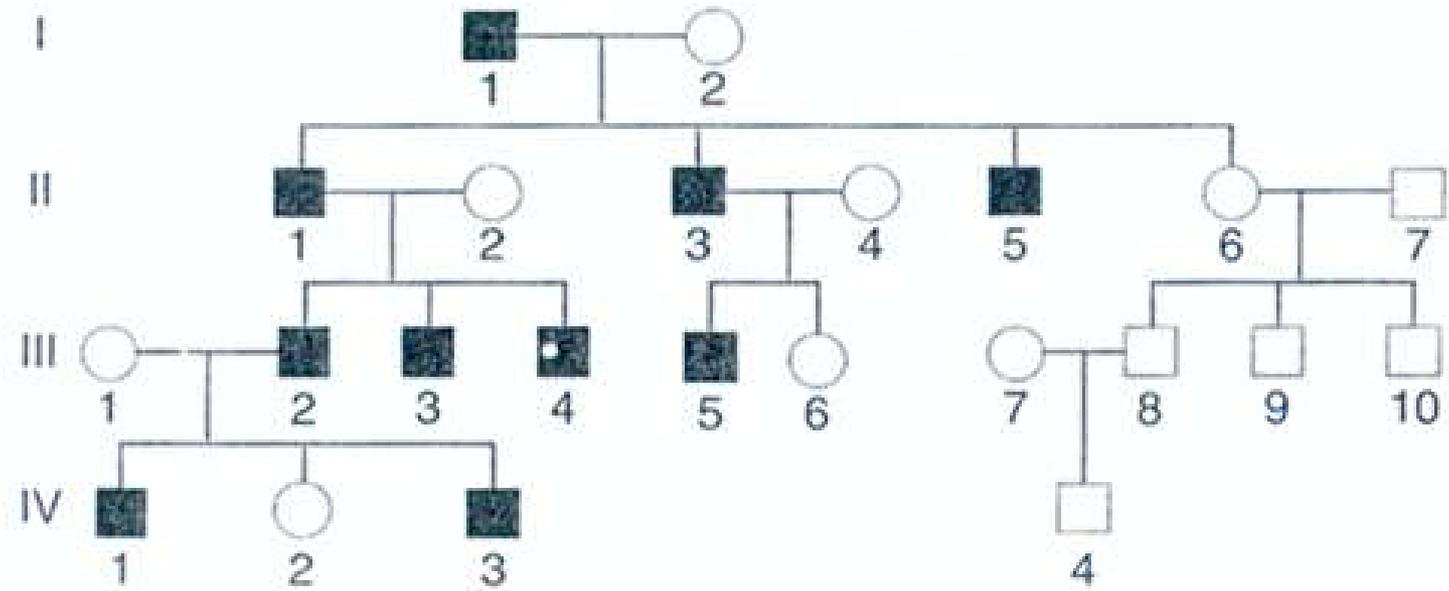


Charakteristikum: keine Übertragung vom Vater an den Sohn (male-to-male transmission)

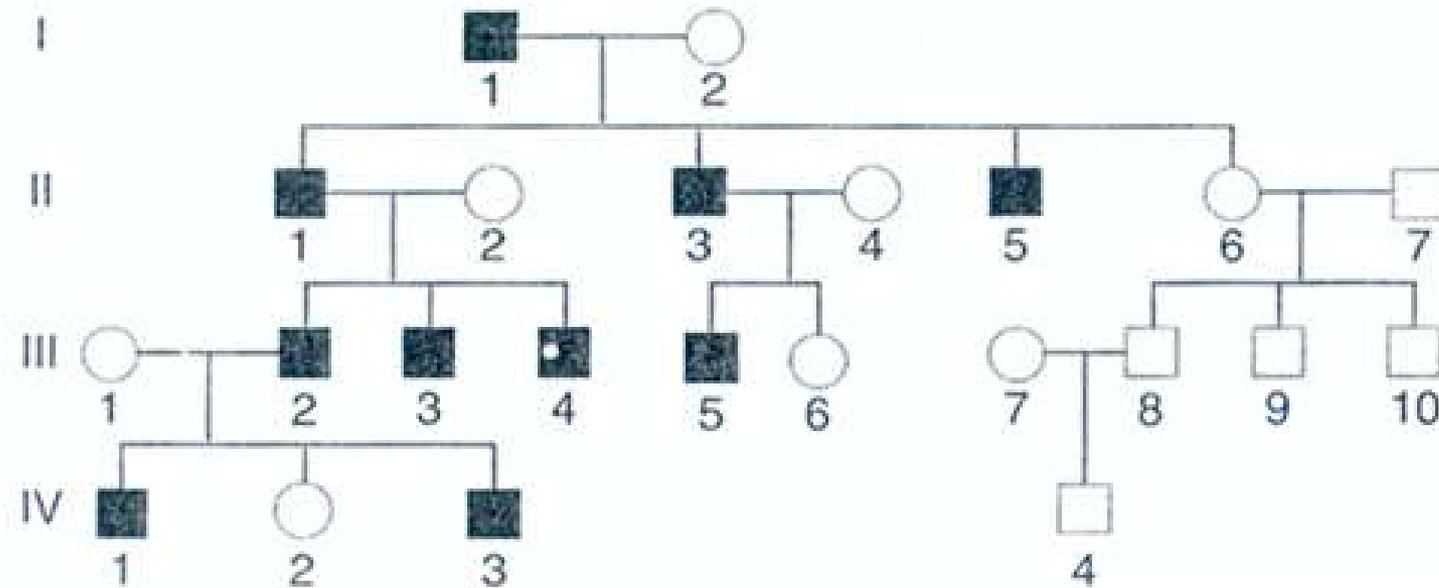


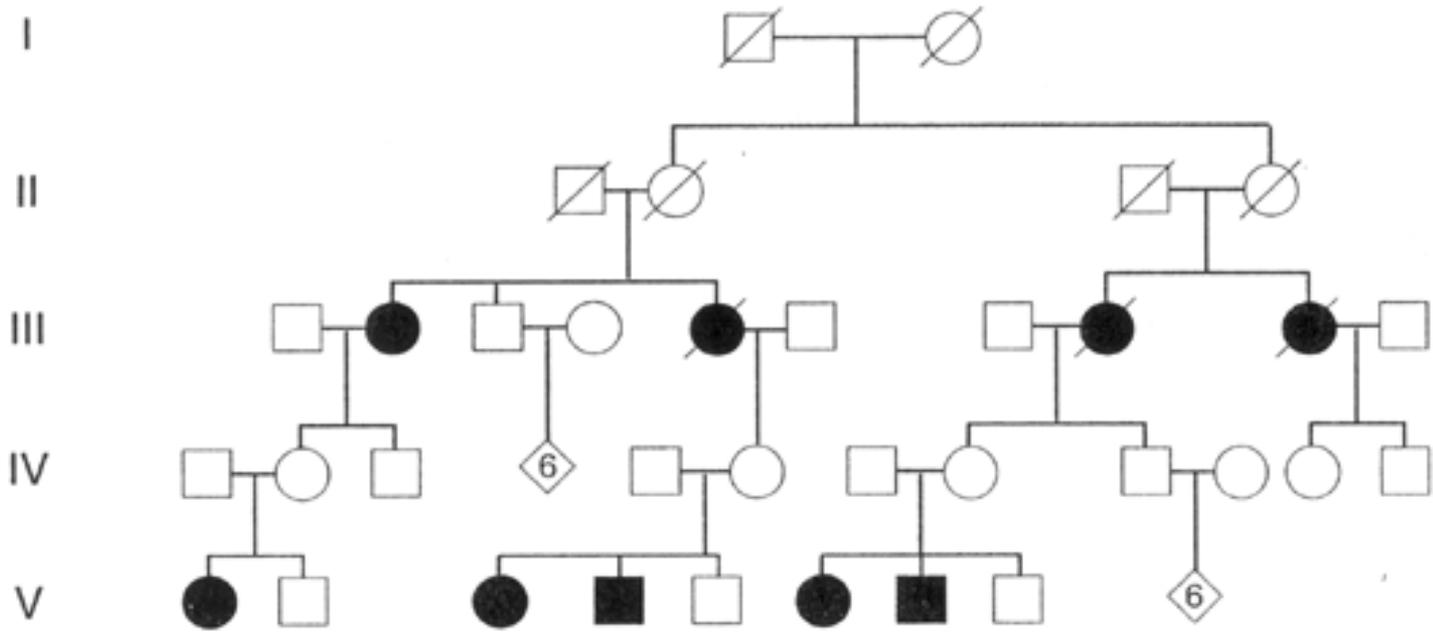
X-chromosomal-dominante Vererbung



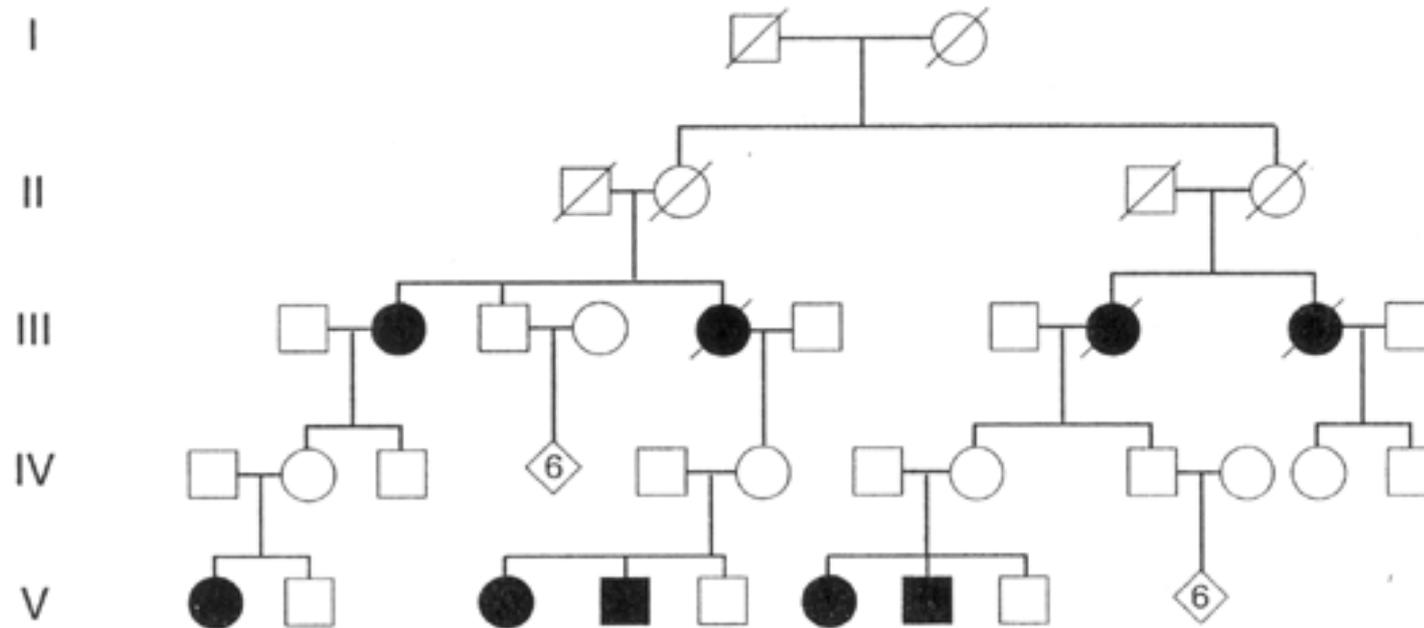


Y-gebundene Vererbung



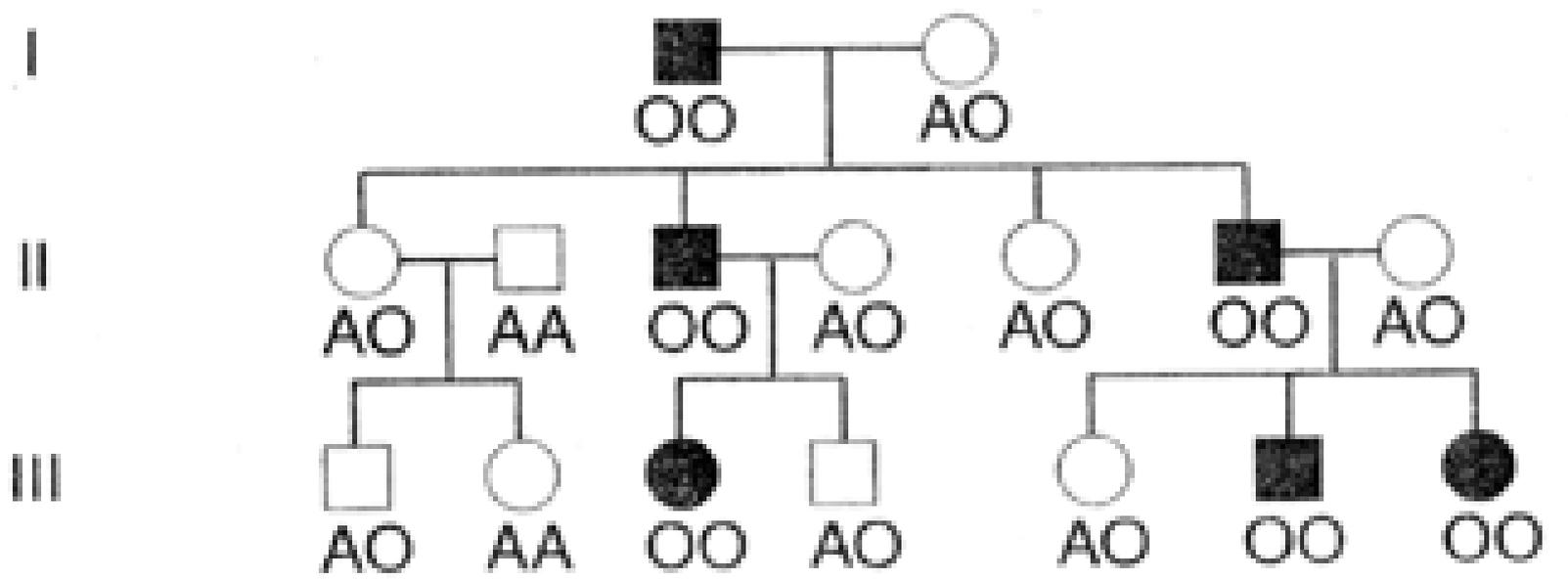


mitochondriale Vererbung

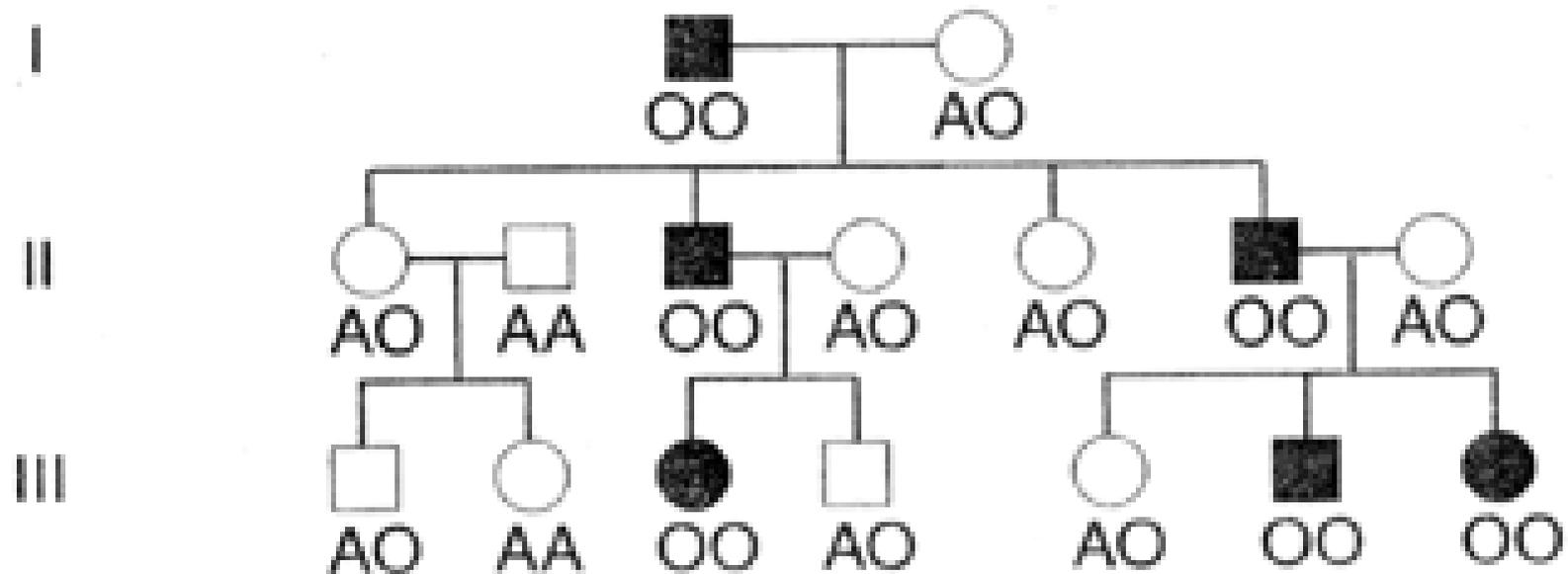


Charakteristika: Vererbung nur über die Mutter

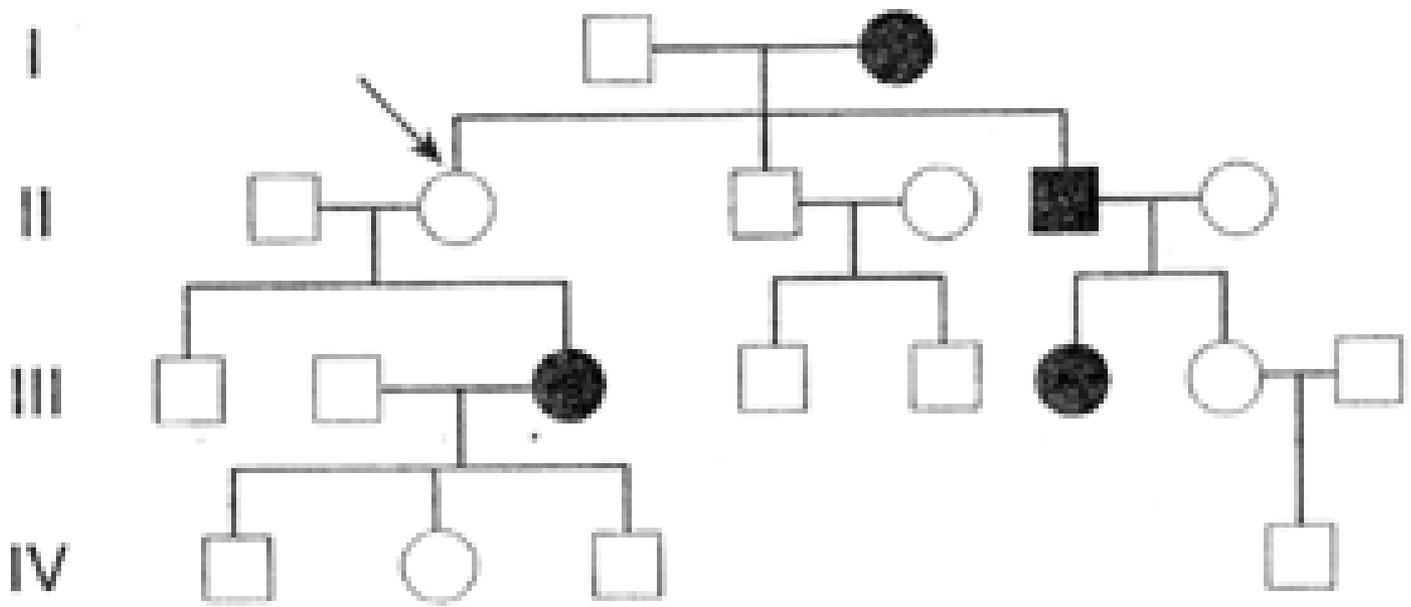
Heteroplasmie (nebeneinander von Mitochondrien mit verschiedenen Genotypen)



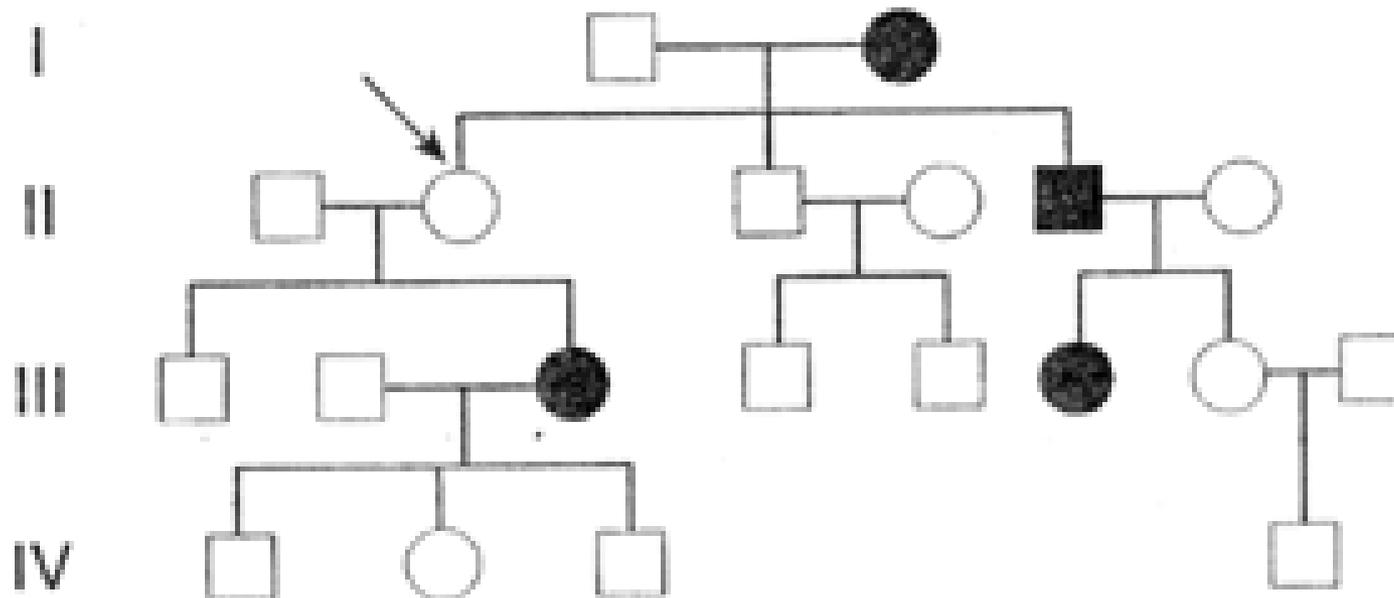
pseudodominante Vererbung



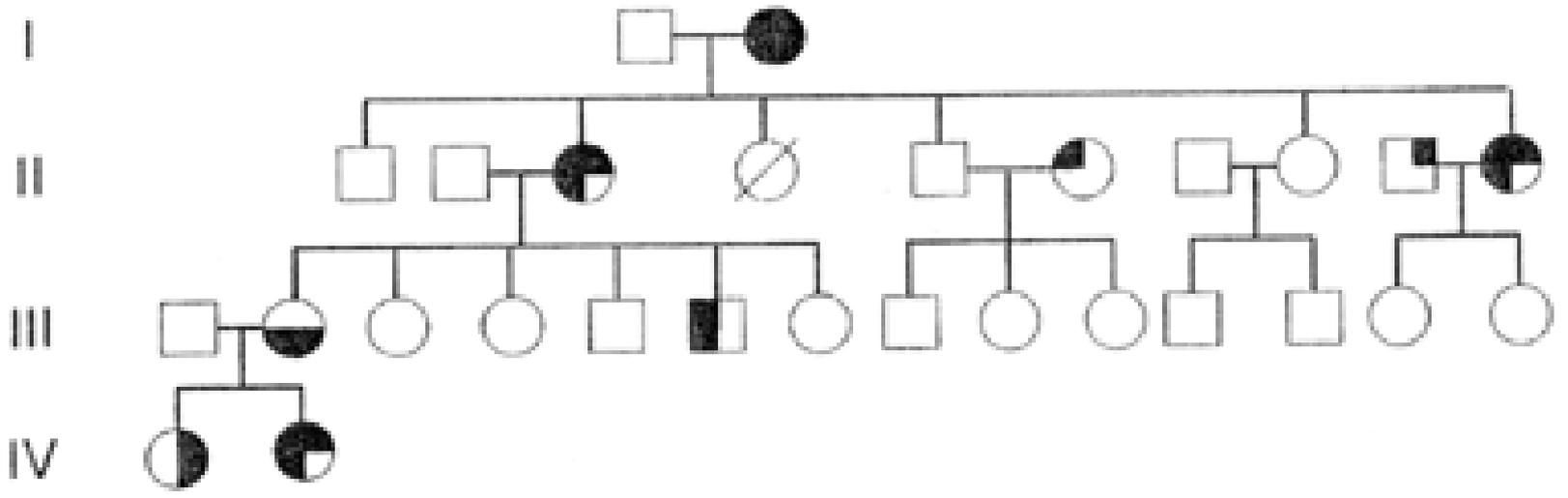
Vorkommen: bei häufigen rezessiven Merkmalen



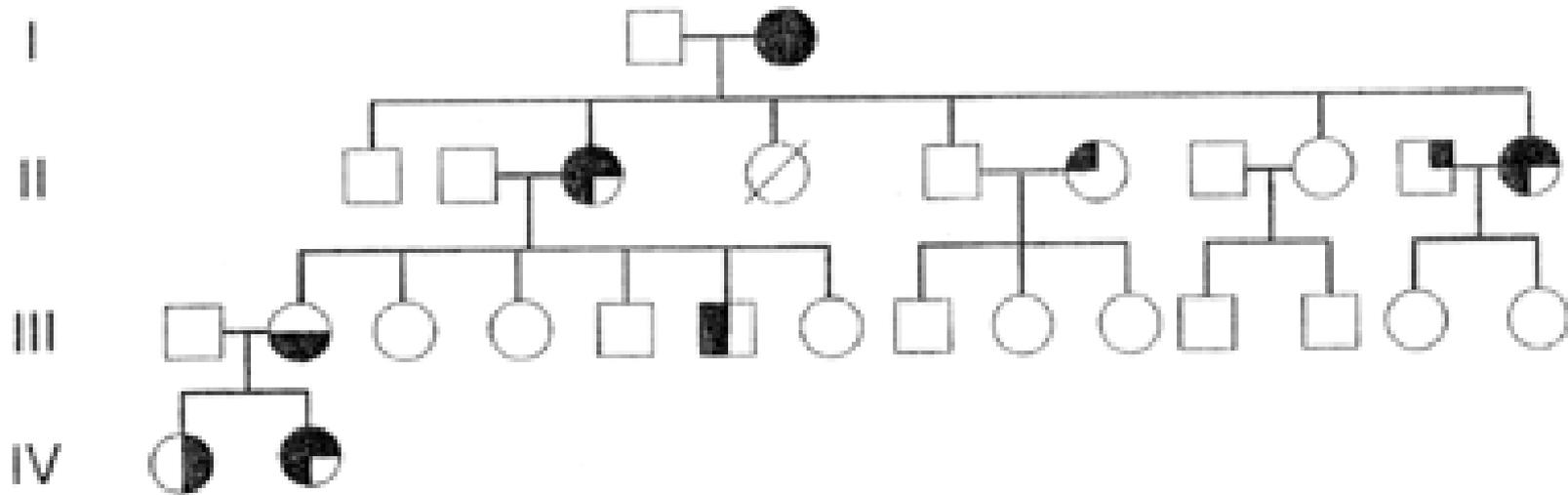
dominante Vererbung mit verminderter Penetranz



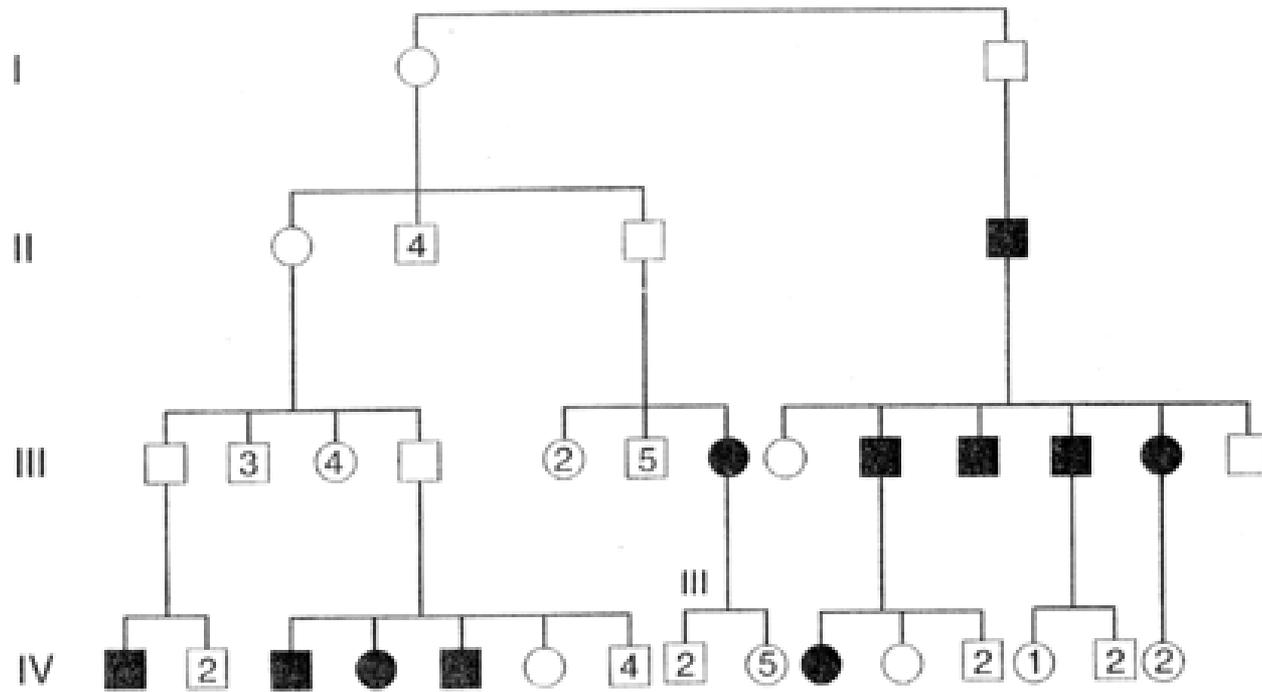
Verminderte Penetranz: Nicht bei allen Merkmalsträgern prägt sich ein Phänotyp aus



dominante Vererbung mit verminderter Expressivität

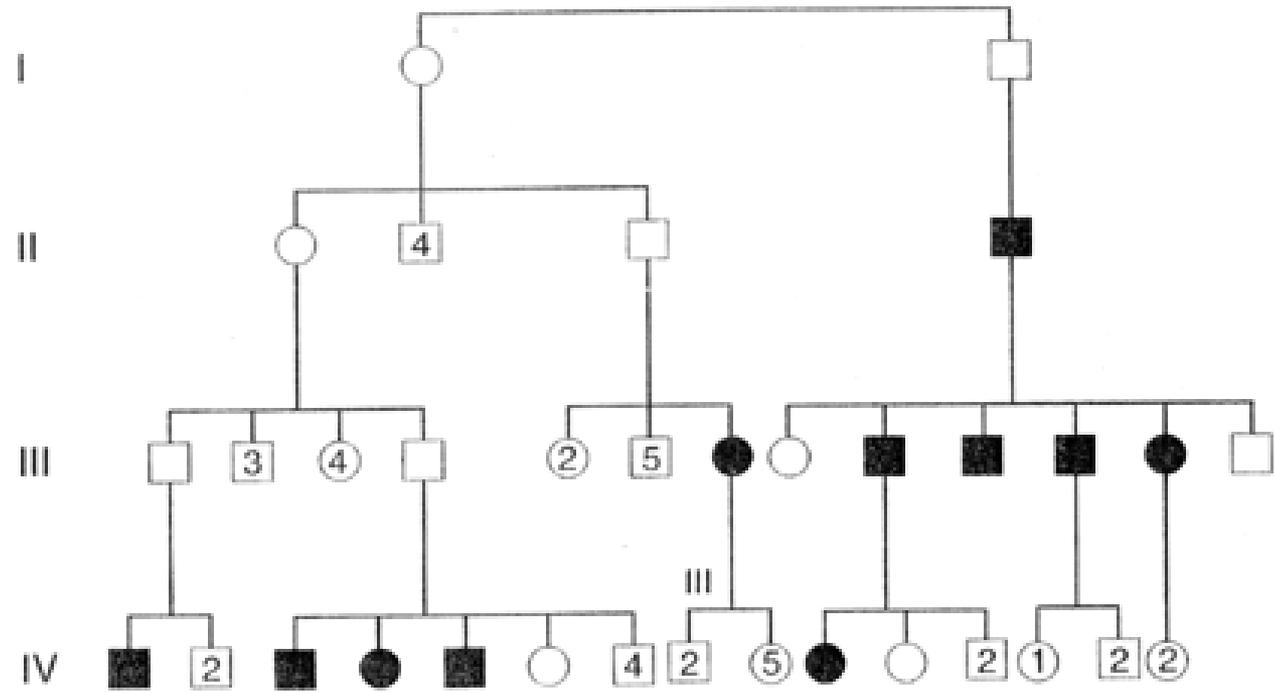


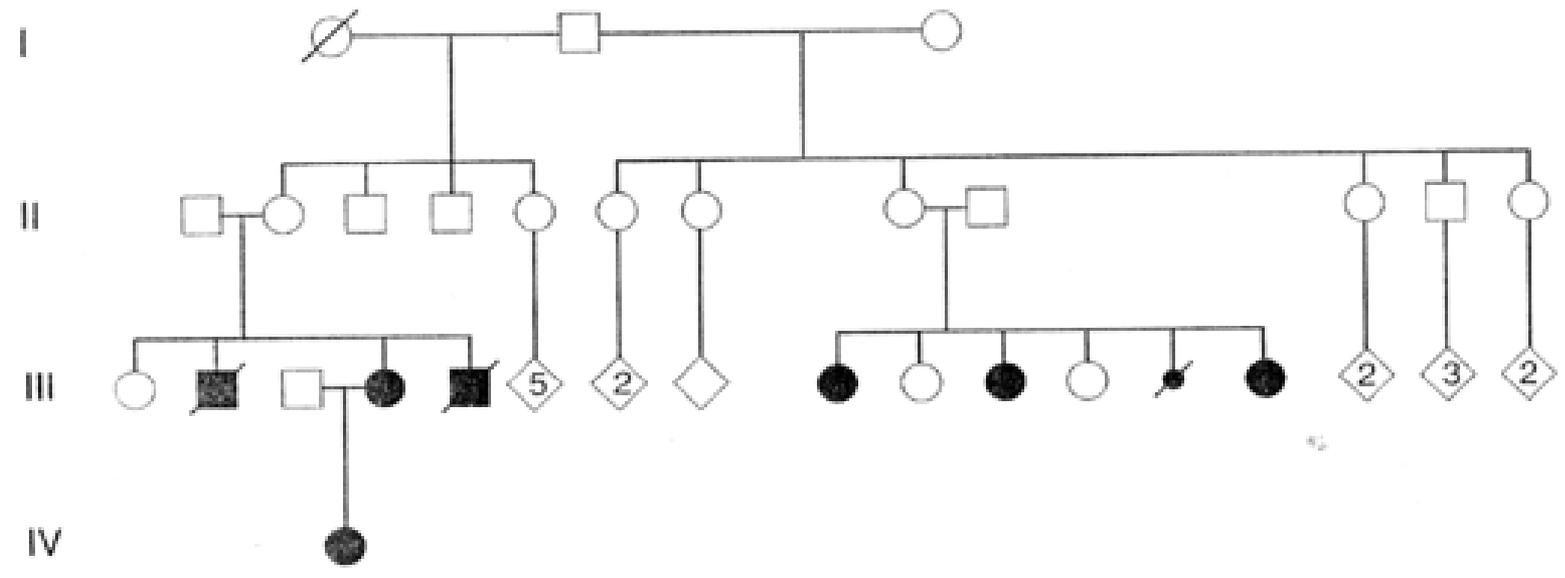
Expressivität: Maß für den Grad der Ausprägung einer Erkrankung



Genomisches Imprinting-

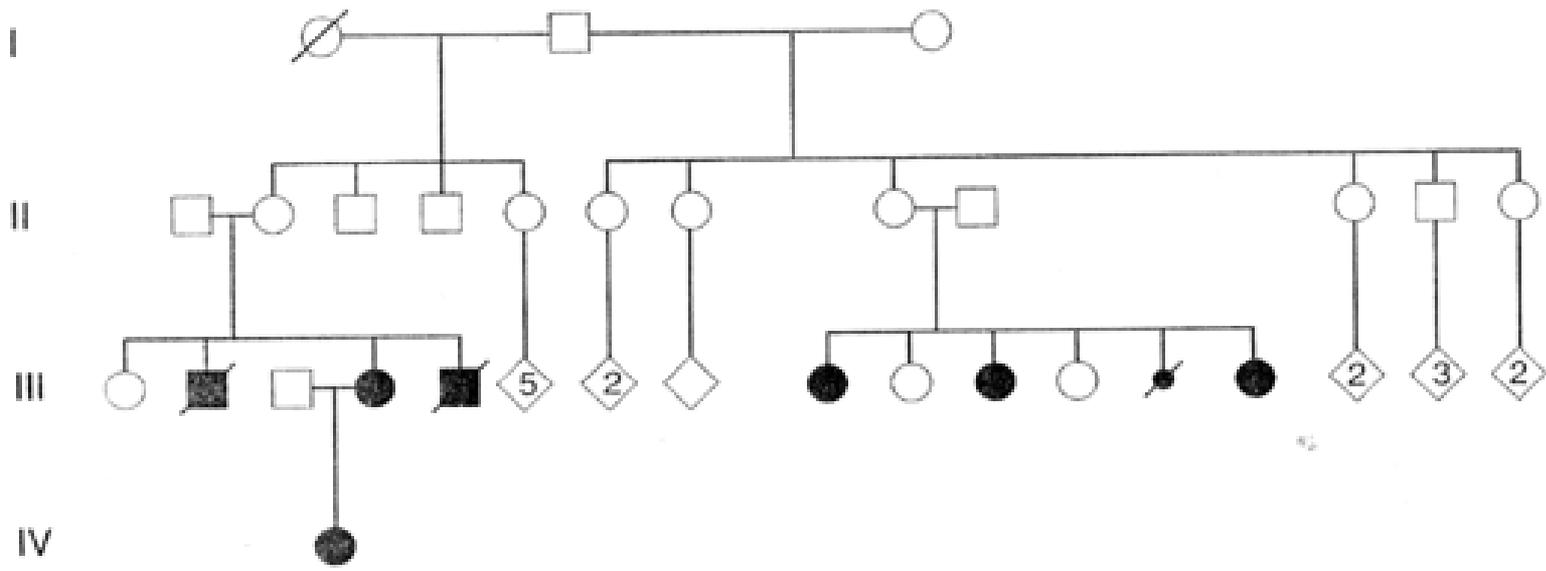
Autosomal-dominante Erkrankung prägt sich nur aus, wenn die Mutation vom Vater kommt

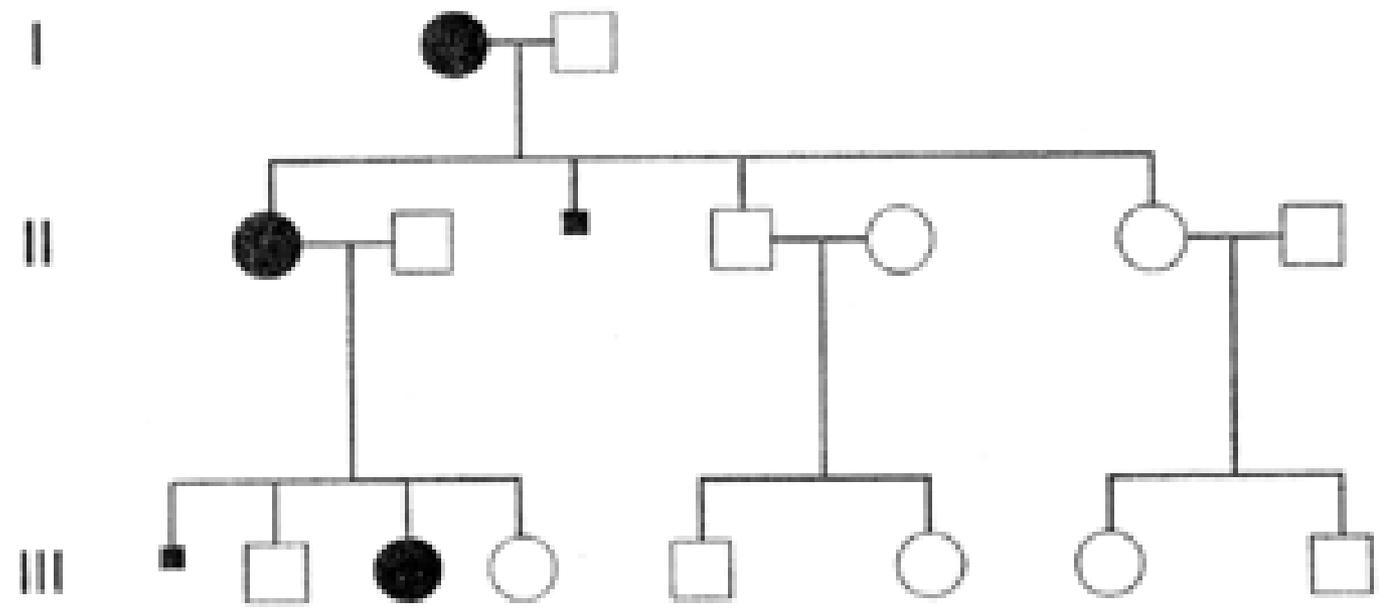




Genomisches Imprinting-

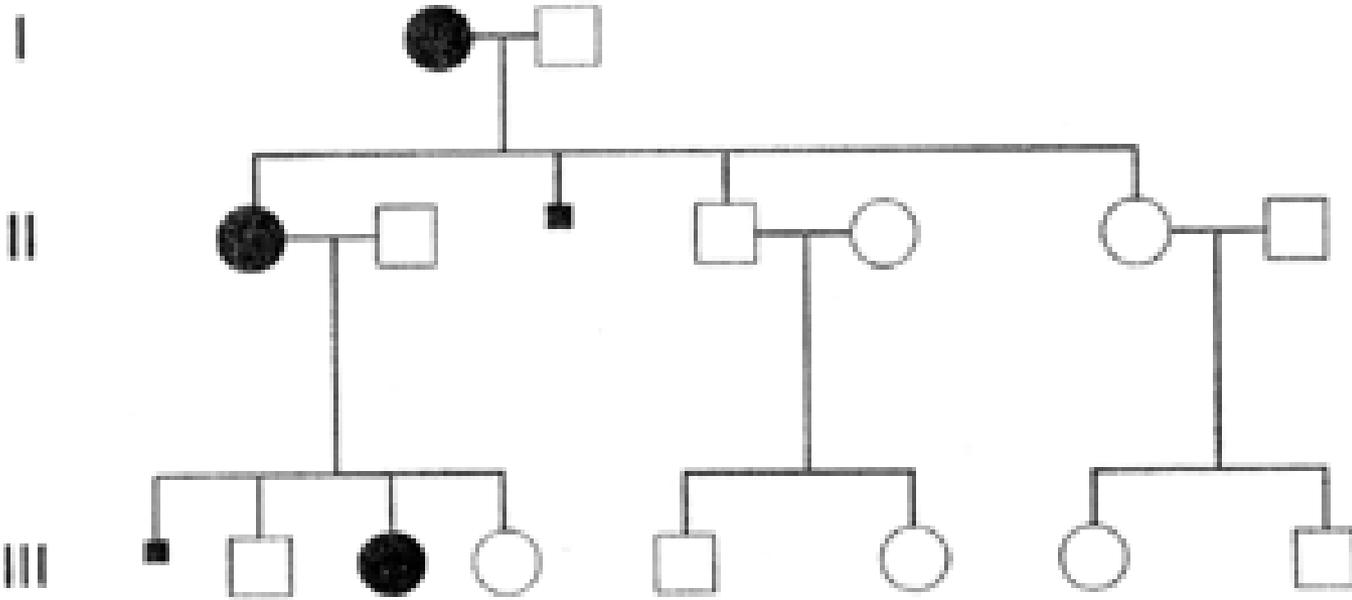
Autosomal-dominante Erkrankung prägt sich nur aus, wenn die Mutation von der Mutter kommt

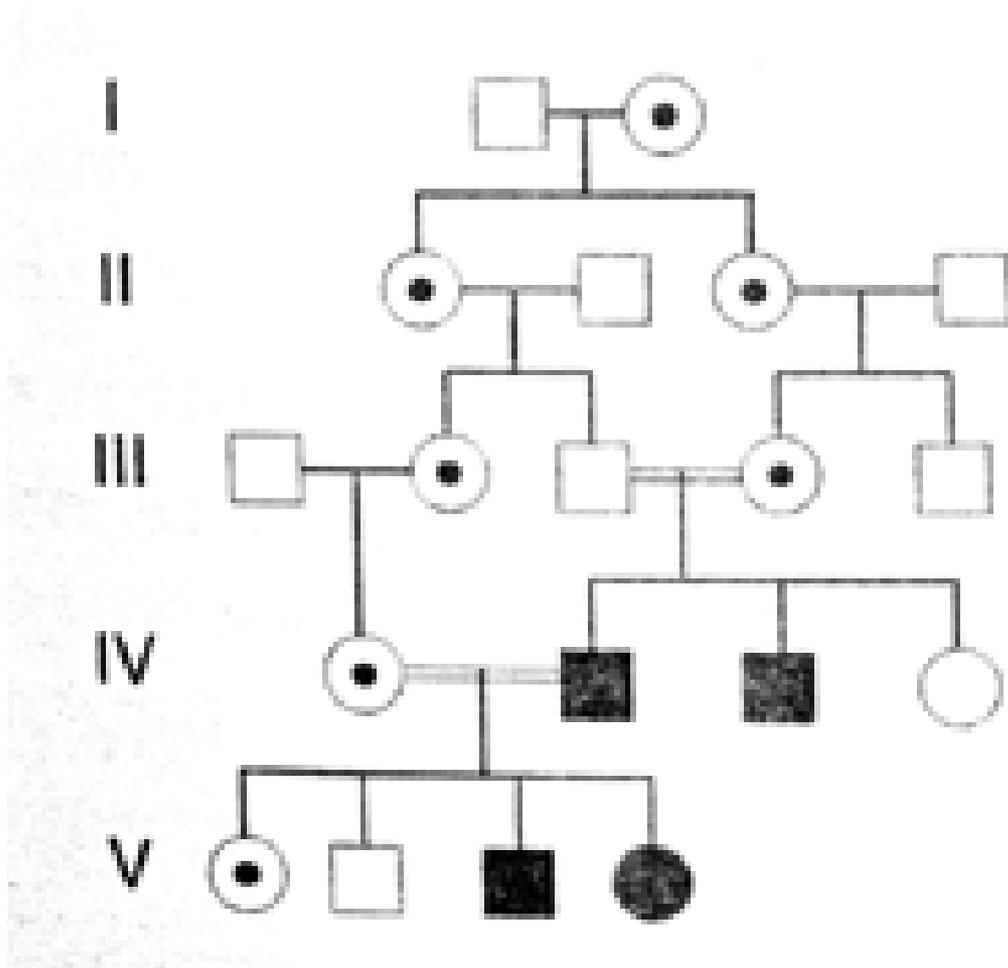




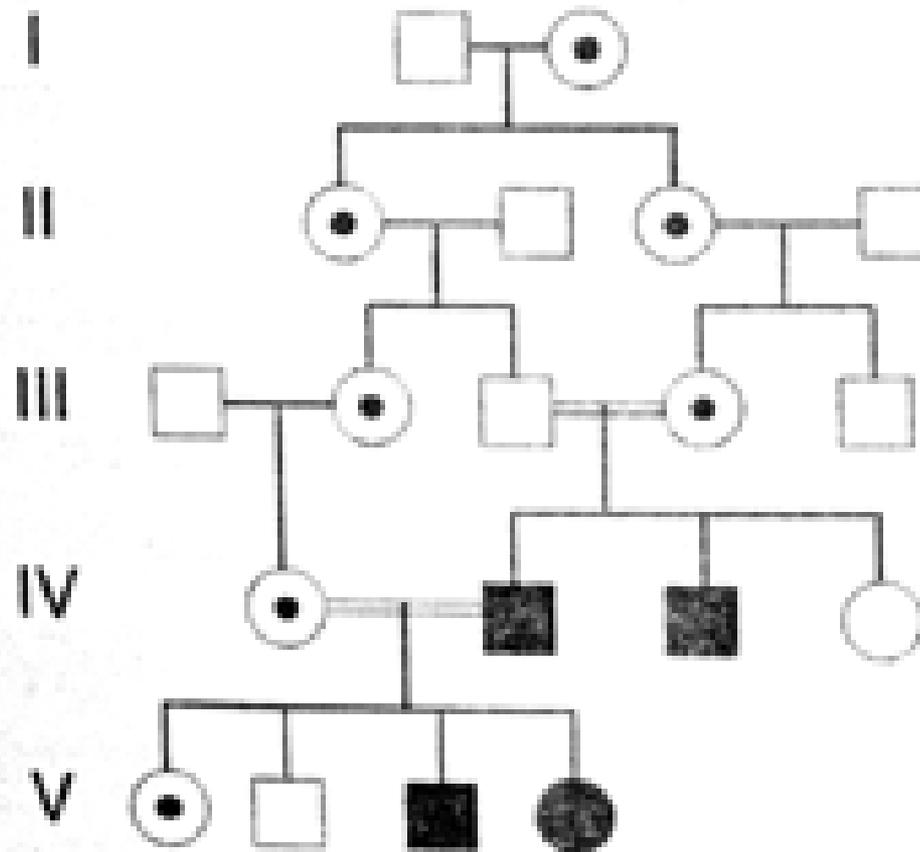
X-chromosomal dominante Vererbung

Männliche Zygoten sind nicht überlebensfähig

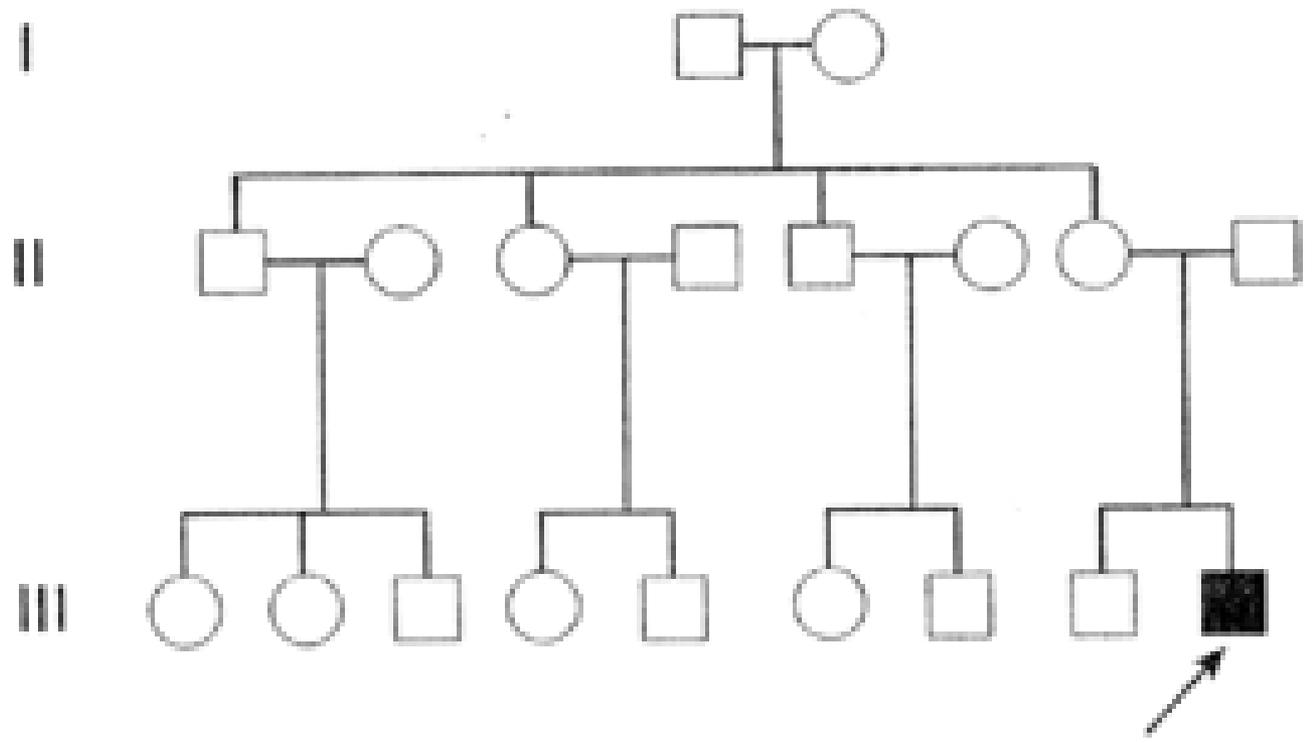




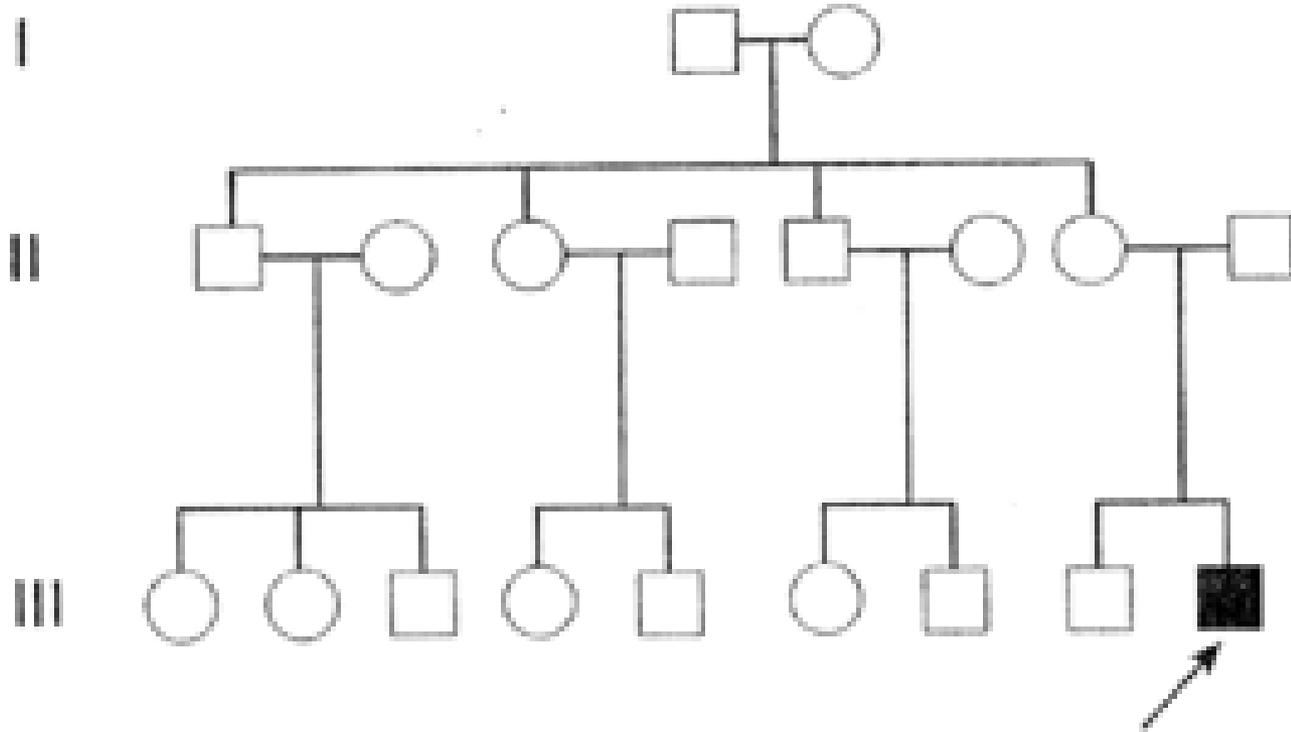
X-chromosomal-recessiver Inzuchtstammbaum



Besonderheiten: betroffenes weibliches Familienmitglied
scheinbare Übertragung vom Vater auf den Sohn



Neumutation

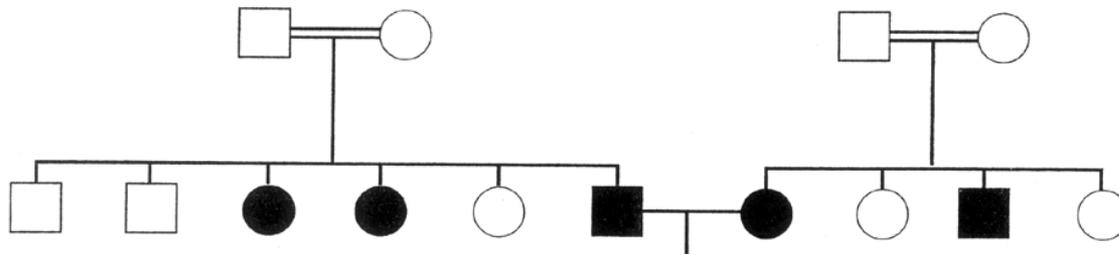


Komplementationstest

Sind zwei heterogene, rezessive Merkmale allelisch?

Heterogenie: Mutationen in verschiedenen Genen führen zum selben Phänotypen

Allelie: Merkmal wird durch Mutationen im selben Gen verursacht

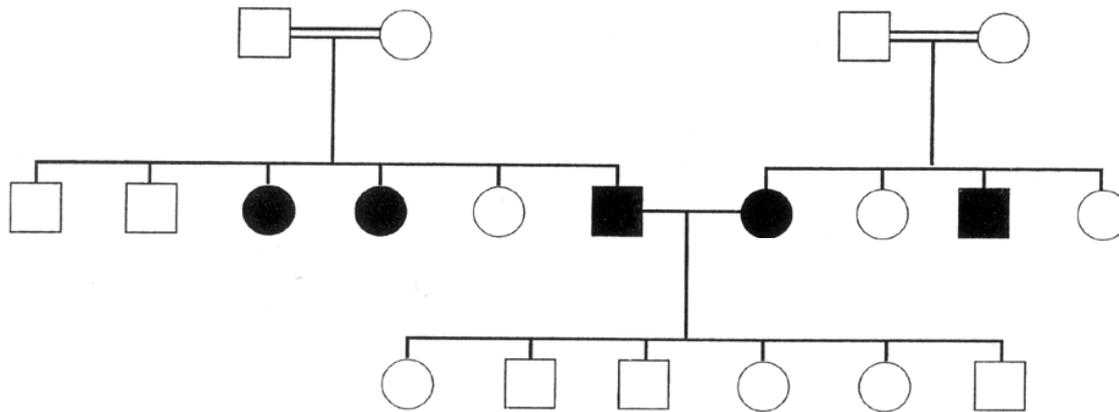


Komplementationstest

Sind zwei heterogene, rezessive Merkmale allelisch?

Heterogenie: Mutationen in verschiedenen Genen führen zum selben Phänotypen

Allelie: Merkmal wird durch Mutationen im selben Gen verursacht

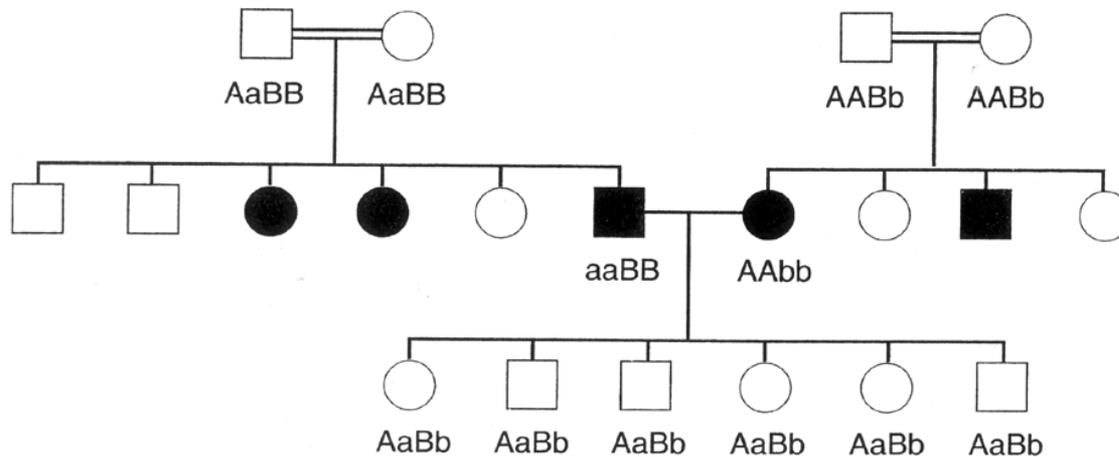


Komplementationstest

Sind zwei heterogene, rezessive Merkmale allelisch?

Heterogenie: Mutationen in verschiedenen Genen führen zum selben Phänotypen

Allelie: Merkmal wird durch Mutationen im selben Gen verursacht



Gesunde Nachkommen von Eltern, die beide dasselbe rezessive Merkmal (z.B. Taubheit) tragen, weisen auf eine Heterogenie des Merkmals hin.

Hardy-Weinberg-Gesetz

beschreibt die Häufigkeit bestimmter Genotypen in Abhängigkeit der Allelfrequenzen p und q

Allelfrequenzen:

Bei nur zwei Allelen innerhalb einer Population gilt: $p+q=1$ (100%)

Bei mehreren Allelen innerhalb einer Population gilt für die Allele p und q : $p+q < 1$

Hardy-Weinberg-Gesetz

beschreibt die Häufigkeit bestimmter Genotypen in Abhängigkeit der Allelfrequenzen p und q

Allelfrequenzen:

Bei nur zwei Allelen innerhalb einer Population gilt: $p+q=1$ (100%)

Bei mehreren Allelen innerhalb einer Population gilt für die Allele p und q : $p+q < 1$

Genotypenfrequenzen:

Vorliegen des Allels p 2x an einem Locus: $pp=p^2$

Vorliegen von Allel p und Allel q an diesem Locus: $pq+qp=2pq$

Vorliegen des Allels q 2x an diesem Locus: $qq=q^2$

Bei nur zwei Allelen innerhalb einer Population gilt für die möglichen Genotypen: **$p^2+2pq+q^2=1$ (100 %)**

Hardy-Weinberg-Gesetz

beschreibt die Häufigkeit bestimmter Genotypen in Abhängigkeit der Allelfrequenzen p und q

Allelfrequenzen:

Bei nur zwei Allelen innerhalb einer Population gilt: $p+q=1$ (100%)

Bei mehreren Allelen innerhalb einer Population gilt für die Allele p und q : $p+q < 1$

Genotypenfrequenzen:

Vorliegen des Allels p 2x an einem Locus: $pp=p^2$

Vorliegen von Allel p und Allel q an diesem Locus: $pq+qp=2pq$

Vorliegen des Allels q 2x an diesem Locus: $qq=q^2$

Bei nur zwei Allelen innerhalb einer Population gilt für die möglichen Genotypen: **$p^2+2pq+q^2=1$ (100 %)**

Bei monogenetischen Erbkrankheiten gibt es pro Locus 2 Möglichkeiten:

krankes (=verändertes Allel) oder gesundes (=unverändertes Allel)

Hardy-Weinberg-Gesetz

beschreibt die Häufigkeit bestimmter Genotypen in Abhängigkeit der Allelfrequenzen p und q

Allelfrequenzen:

Bei nur zwei Allelen innerhalb einer Population gilt: $p+q=1$ (100%)

Bei mehreren Allelen innerhalb einer Population gilt für die Allele p und q : $p+q < 1$

Genotypenfrequenzen:

Vorliegen des Allels p 2x an einem Locus: $pp=p^2$

Vorliegen von Allel p und Allel q an diesem Locus: $pq+qp=2pq$

Vorliegen des Allels q 2x an diesem Locus: $qq=q^2$

Bei nur zwei Allelen innerhalb einer Population gilt für die möglichen Genotypen: **$p^2+2pq+q^2=1$ (100 %)**

Bei monogenetischen Erbkrankheiten gibt es pro Locus 2 Möglichkeiten:

krankes (=verändertes Allel) oder gesundes (=unverändertes Allel)

Einschränkungen des Hardy-Weinberg-Gesetzes:

2. Bei Selektion (nicht random-Verteilung) eines Allels (z.B. Sichelzellanämie)
3. Bei Inzuchtstambäumen steigt die Wahrscheinlichkeit der Homozygotie für ein Allel

Genotypenhäufigkeiten für einen autosomalen Locus:

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

Genotypenhäufigkeiten für einen X-chromosomalen Locus:

4. Für Frauen: $p^2 + 2pq + q^2 = 1$

5. Für Männer: $p + q = 1$

- Rechenbeispiele:
1. Eine autosomal-rezessive Erkrankung hat eine Häufigkeit von 1:10000
Wie hoch ist die Genträgerfrequenz in der Bevölkerung?

Verändertes Allel: q

Unverändertes Allel: p

Genotypenhäufigkeiten für einen autosomalen Locus:

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

Genotypenhäufigkeiten für einen X-chromosomalen Locus:

4. Für Frauen: $p^2 + 2pq + q^2 = 1$

5. Für Männer: $p + q = 1$

Rechenbeispiele: 1. Eine autosomal-rezessive Erkrankung hat eine Häufigkeit von 1:10000
Wie hoch ist die Genträgerfrequenz in der Bevölkerung?

Verändertes Allel: q

Unverändertes Allel: p

krankte Individuen haben auf beiden Allelen q: $q^2 = 1/10000$ \longrightarrow $q = 1/100$

Genotypenhäufigkeiten für einen autosomalen Locus:

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

Genotypenhäufigkeiten für einen X-chromosomalen Locus:

4. Für Frauen: $p^2 + 2pq + q^2 = 1$

5. Für Männer: $p + q = 1$

Rechenbeispiele: 1. Eine autosomal-rezessive Erkrankung hat eine Häufigkeit von 1:10000
Wie hoch ist die Genträgerfrequenz in der Bevölkerung?

Verändertes Allel: q

Unverändertes Allel: p

krankte Individuen haben auf beiden Allelen q: $q^2 = 1/10000$ \longrightarrow $q = 1/100$

gesunde Individuen haben auf beiden Allelen p: $p + q = 1$ \longrightarrow $p = 1 - 1/100 = 99/100$

Genotypenhäufigkeiten für einen autosomalen Locus:

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

Genotypenhäufigkeiten für einen X-chromosomalen Locus:

4. Für Frauen: $p^2 + 2pq + q^2 = 1$

5. Für Männer: $p + q = 1$

Rechenbeispiele: 1. Eine autosomal-rezessive Erkrankung hat eine Häufigkeit von 1:10000
Wie hoch ist die Genträgerfrequenz in der Bevölkerung?

Verändertes Allel: q

Unverändertes Allel: p

kranke Individuen haben auf beiden Allelen q: $q^2 = 1/10000$ \longrightarrow $q = 1/100$

gesunde Individuen haben auf beiden Allelen p: $p + q = 1$ \longrightarrow $p = 1 - 1/100 = 99/100$

Genträger haben pq oder qp: $2pq$ \longrightarrow $2pq = 2 \times 1/100 \times 99/100 \sim 1/50$

Genotypenhäufigkeiten für einen autosomalen Locus:

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

Genotypenhäufigkeiten für einen X-chromosomalen Locus:

4. Für Frauen: $p^2 + 2pq + q^2 = 1$

5. Für Männer: $p + q = 1$

- Rechenbeispiele:
1. Eine autosomal-rezessive Erkrankung hat eine Häufigkeit von 1:10000
Wie hoch ist die Genträgerfrequenz in der Bevölkerung?

Verändertes Allel: q

Unverändertes Allel: p

kranke Individuen haben auf beiden Allelen q: $q^2 = 1/10000$ \longrightarrow $q = 1/100$

gesunde Individuen haben auf beiden Allelen p: $p + q = 1$ \longrightarrow $p = 1 - 1/100 = 99/100$

Genträger haben pq oder qp: $2pq$ \longrightarrow $2pq = 2 \times 1/100 \times 99/100 \sim 1/50$

2. Ein Elternteil eines betroffenen Kindes heiratet wieder- wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit, daß ein weiteres Kind betroffen ist?

Genotypenhäufigkeiten für einen autosomalen Locus:

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

Genotypenhäufigkeiten für einen X-chromosomalen Locus:

4. Für Frauen: $p^2 + 2pq + q^2 = 1$

5. Für Männer: $p + q = 1$

- Rechenbeispiele:
1. Eine autosomal-rezessive Erkrankung hat eine Häufigkeit von 1:10000
Wie hoch ist die Genträgerfrequenz in der Bevölkerung?

Verändertes Allel: q

Unverändertes Allel: p

krankte Individuen haben auf beiden Allelen q: $q^2 = 1/10000$	—————>	$q = 1/100$
gesunde Individuen haben auf beiden Allelen p: $p + q = 1$	—————>	$p = 1 - 1/100 = 99/100$
Genträger haben pq oder qp: $2pq$	—————>	$2pq = 2 \times 1/100 \times 99/100 \sim 1/50$

2. Ein Elternteil eines betroffenen Kindes heiratet wieder- wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit, daß ein weiteres Kind betroffen ist?

Elternteil mit betroffenem Kind ist Genträger: 1

Wahrscheinlichkeit, daß der neue Ehepartner ebenfalls Genträger ist: 1/50

Genotypenhäufigkeiten für einen autosomalen Locus:

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

Genotypenhäufigkeiten für einen X-chromosomalen Locus:

4. Für Frauen: $p^2 + 2pq + q^2 = 1$

5. Für Männer: $p + q = 1$

Rechenbeispiele: 1. Eine autosomal-rezessive Erkrankung hat eine Häufigkeit von 1:10000
Wie hoch ist die Genträgerfrequenz in der Bevölkerung?

Verändertes Allel: q

Unverändertes Allel: p

krankte Individuen haben auf beiden Allelen q: $q^2 = 1/10000 \longrightarrow q = 1/100$

In der bevölkerung gibt es entweder q (krankes Allel) oder p (gesundes Allel): $p + q = 1 \longrightarrow p = 1 - 1/100 = 99/100$

Genträger haben pq oder qp: $2pq \longrightarrow 2pq = 2 \times 1/100 \times 99/100 \sim 1/50$

2. Ein Elternteil eines betroffenen Kindes heiratet wieder- wie hoch ist die
Wahrscheinlichkeit, daß ein weiteres Kind betroffen ist?

Elternteil mit betroffenem Kind ist Genträger: 1

Wahrscheinlichkeit, daß der neue Ehepartner ebenfalls Genträger ist: 1/50

Wahrscheinlichkeit für ein betroffenes Kind: $1 \times 1/50 \times 1/4 = 1/200$

Rechenbeispiele:

3. 1 in 12 Männern in Großbritannien ist von X-chromosomal-rezessiv vererbte Rot-Grün-Blindheit betroffen
Wie hoch ist die Genträgerfrequenz in der weiblichen Bevölkerung und wieviele Frauen werden betroffen sein?

Rechenbeispiele:

3. 1 in 12 Männern in Großbritannien ist von X-chromosomal-rezessiv vererbte Rot-Grün-Blindheit betroffen
Wie hoch ist die Genträgerfrequenz in der weiblichen Bevölkerung und wieviele Frauen werden betroffen sein?

Verändertes Allel: q , Genotyp betroffener Männer: q \longrightarrow $q=1/12$

Unverändertes Allel: p , Genotyp gesunder Männer: p \longrightarrow $p+q=1$ $p=11/12$

Rechenbeispiele:

3. 1 in 12 Männern in Großbritannien ist von X-chromosomal-rezessiv vererbte Rot-Grün-Blindheit betroffen
Wie hoch ist die Genträgerfrequenz in der weiblichen Bevölkerung und wieviele Frauen werden betroffen sein?

Verändertes Allel: q, Genotyp betroffener Männer: q	→	q=1/12
Unverändertes Allel: p, Genotyp gesunder Männer: p	→	p+q=1 p=11/12
Genotyp für weibliche Trägerinnen: pq+qp=2pq	→	2 x 1/12 x 11/12= 22/144~15 %
Genotyp für betroffene Frauen: q ²	→	(1/12) ² = 1/144~0,7 %

Berechnung von Mutationsraten mit Hilfe von Genotypenfrequenzen

s = Selektionskoeffizient

μ = Mutationsrate pro Gen pro Generation

5. Autosomal-rezessive Erkrankung: q^2 Menge der erkrankten Individuen in einer Population
 sq^2 Menge der homozygoten Erkrankten, die durch Selektion verloren geht (homozygot Kranke sind in der Zygote weniger überlebensfähig)
 $\mu(1-q^2)$ Rate der Erkrankungen, die durch Neumutation entstehen
im Gleichgewicht (bei konstanter Anzahl der Erkrankten) gilt:

$$sq^2 = \mu(1-q^2) \text{ wenn } q \text{ sehr klein ist:}$$

$$\mu = sq^2$$

Berechnung von Mutationsraten mit Hilfe von Genotypenfrequenzen

s = Selektionskoeffizient

μ = Mutationsrate pro Gen pro Generation

5. Autosomal-rezessive Erkrankung: q^2 Menge der erkrankten Individuen in einer Population
 sq^2 Menge der homozygoten Erkrankten, die durch Selektion verloren geht (homozygot Kranke sind in der Zygote weniger überlebensfähig)
 $\mu(1-q^2)$ Rate der Erkrankungen, die durch Neumutation entstehen
 im Gleichgewicht (bei konstanter Anzahl der Erkrankten) gilt:
 $sq^2 = \mu(1-q^2)$ wenn q sehr klein ist:
 $\mu = sq^2$

2. Autosomal-dominante Erkrankung: q^2 (homozygote für die Genveränderung) sehr selten (wird vernachlässigt)
 $2pq$ Menge der Heterozygoten (und Erkrankten)
 pro Selektionsereignis (Absterben einer Zygote) geht ein gesundes und ein *verändertes* Allel verloren:
 sq Menge der veränderten Allele, die durch Selektion verloren gehen
 $\mu(1-2pq-q^2)$ Rate der Erkrankungen, die durch Neumutation entstehen
 im Gleichgewicht (bei konstanter Anzahl der Erkrankten) gilt:
 $sq = \mu(1-2pq-q^2)$ wenn q sehr klein ist:
 $\mu = sq$

Berechnung von Mutationsraten mit Hilfe von Genotypenfrequenzen und Selektion

s = Selektionskoeffizient

μ = Mutationsrate pro Gen pro Generation

5. Autosomal-rezessive Erkrankung: q^2 Menge der erkrankten Individuen in einer Population
 sq^2 Menge der homozygoten Erkrankten, die durch Selektion verloren geht (homozygot Kranke sind in der Zygote weniger überlebensfähig)
 $\mu(1-q^2)$ Rate der Erkrankungen, die durch Neumutation entstehen
 im Gleichgewicht (bei konstanter Anzahl der Erkrankten) gilt:
 $sq^2 = \mu(1-q^2)$ wenn q sehr klein ist:
 $\mu = sq^2$

2. Autosomal-dominante Erkrankung: q^2 (homozygote für die Genveränderung) sehr selten (wird vernachlässigt)
 $2pq$ Menge der Heterozygoten (und Erkrankten)
 pro Selektionsereignis (Absterben einer Zygote) geht ein gesundes und ein *verändertes* Allel verloren:
 sq Menge der veränderten Allele, die durch Selektion verloren gehen
 $\mu(1-2pq-q^2)$ Rate der Erkrankungen, die durch Neumutation entstehen
 im Gleichgewicht (bei konstanter Anzahl der Erkrankten) gilt:
 $sq = \mu(1-2pq-q^2)$ wenn q sehr klein ist:
 $\mu = sq$

21. X-chromosomal rezessive Erkrankung: q Menge der erkrankten Männer
 $sq/3$ Menge der veränderten Allele, die durch Selektion verloren gehen (durch Absterben einer männlichen Zygote mit Genveränderung)
 $\mu(1-q)$ Rate der Erkrankungen, die durch Neumutation entstehen
 im Gleichgewicht (bei konstanter Anzahl der Erkrankten) gilt:
 $sq/3 = \mu(1-q)$ wenn q sehr klein ist:
 $\mu = sq/3$

Gründe für eine negativen Selektion bei monogenetischen Erkrankungen:

2. Verminderte Lebensfähigkeit der Erkrankten in der Zygote
3. Verminderte Reproduktionsfähigkeit der Erkrankten (Unfruchtbarkeit, soziale Gründe, Tod oder Entstehung schwerer Handicaps vor Erreichen des reproduktionsfähigen Alters)

Möglichkeiten für monogenetische Erkrankungen sich trotz negativer Selektion in einer Population zu halten:

3. Hohe Mutationsrate (z.B. in Genen mit großer genomischer Ausdehnung: Muskeldystrophie Duchenne)
4. Vorkommen von nicht-pathologischen Prämutationen (z.B. Repeatexpansionen bei FraX)
5. Auftreten von Symptomen erst nach dem Reproduktionsalter
6. Positive Selektion heterozygoter Genträger bei autosomal-rezessiven Erkrankungen (z.B. Malaria-Intoleranz bei Sichelzellanämie; Fortpflanzungsvorteil bei cystischer Fibrose)

Selektion heterozygoter Genträger bei autosomal-rezessiven Erkrankungen

s1 Selektionskoeffizient zur Selektion gegen Allel p

s2 Selektionskoeffizient zur Selektion gegen Allel q

Im Gleichgewicht (Allelfrequenzen sind konstant): $p/q = s_2/s_1$

Selektion heterozygoter Genträger bei autosomal-rezessiven Erkrankungen

s_1 Selektionskoeffizient zur Selektion gegen Genotypen AA gegenüber Aa

s_2 Selektionskoeffizient zur Selektion gegen Genotypen aa gegenüber Aa

Im Gleichgewicht (Allelfrequenzen sind konstant): $p/q = s_2/s_1$

Für cystische Fibrose wurde ein Reproduktionsvorteil für heterozygote Genträger (s_1) gefunden:

Phenotypen:	nicht betroffen		betroffen
Genotypen:	AA	Aa	aa
Genotypenfrequenzen:	p^2	$2pq$	$q^2=1/2000$
			↓
Allelfrequenzen:	$p+q=1 \rightarrow p=1-q=0,978$		$q=0,022$

Selektion heterozygoter Genträger bei autosomal-rezessiven Erkrankungen

s_1 Selektionskoeffizient zur Selektion gegen Genotypen AA gegenüber Aa

s_2 Selektionskoeffizient zur Selektion gegen Genotypen aa gegenüber Aa

Im Gleichgewicht (Allelfrequenzen sind konstant): $p/q = s_2/s_1$

Für cystische Fibrose wurde ein Reproduktionsvorteil für heterozygote Genträger (s_1) gefunden:

Phenotypen:	nicht betroffen		betroffen
Genotypen:	AA	Aa	aa
Genotypenfrequenzen:	p^2	$2pq$	$q^2=1/2000$
Allelfrequenzen:	$p+q=1 \rightarrow p=1-q=0,978$		$q=0,022$

↓

←—————

Für den Selektionsvorteil gilt: $p/q=s_2/s_1$

Da homozygote mit CF unfruchtbar sind, gilt: $s_2=1$

$$p/q=0,978/0,022=43,72=s_2/s_1$$

$$s_1=0,023$$

Interpretation: Aa-Heterozygote haben 2,3 % mehr überlebende Kinder als AA homozygote.

Mechanismen, die die Allelfrequenzen in einer Population beeinflussen:

(Mutationen in codierender DNA)

4. Natürliche Selektion: die Fitness der Mutationsträger entscheidet über das Schicksal einer Mutation, die ein neues Allel produziert:- wenn die Fitness der Mutationsträger reduziert ist,
 - wird die Mutation ausselektiert
 - selektionsneutrale Mutationen erzeugen die gleiche Fitness wie die besten Allele in einer Population
 - codominante Selektion gibt es bei Mutationen, die Allele mit Selektionsvorteil der Mutationsträger erzeugen

Mechanismen, die die Allelfrequenzen in einer Population beeinflussen:

(Mutationen in codierender DNA)

4. Natürliche Selektion: die Fitness der Mutationsträger entscheidet über das Schicksal einer Mutation, die ein neues Allel produziert:- wenn die Fitness der Mutationsträger reduziert ist,
 - wird die Mutation ausselektiert
 - selektionsneutrale Mutationen erzeugen die gleiche Fitness wie die besten Allele in einer Population
 - codominante Selektion gibt es bei Mutationen, die Allele mit Selektionsvorteil der Mutationsträger erzeugen

11. Random genetic drift: zufällige Änderung der Allelfrequenzen durch die sehr kleine Anzahl von Keimzellen, die jemals zur Befruchtung gelangen; besondere Auswirkung in kleinen Populationen

Mechanismen, die die Allelfrequenzen in einer Population beeinflussen:

(Mutationen in codierender DNA)

4. Natürliche Selektion: die Fitness der Mutationsträger entscheidet über das Schicksal einer Mutation, die ein neues Allel produziert:- wenn die Fitness der Mutationsträger reduziert ist,
 - wird die Mutation ausselektioniert
 - selektionsneutrale Mutationen erzeugen die gleiche Fitness wie die besten Allele in einer Population
 - codominante Selektion gibt es bei Mutationen, die Allele mit Selektionsvorteil der Mutationsträger erzeugen
11. Random genetic drift: zufällige Änderung der Allelfrequenzen durch die sehr kleine Anzahl von Keimzellen, die jemals zur Befruchtung gelangen; besondere Auswirkung in kleinen Populationen
12. Bei Genfamilien: Sequenzaustausch zwischen ähnlichen Genen kann auftreten:

